

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ N-(3,5-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛ-2-ГИДРОКСИФЕНИЛ)АЦЕТАМИДА ДЛЯ МЫШЕЙ

Фроленков К.А.

РУП «Белмедпрепараты», Минск, Беларусь

Появление и достаточно широкая распространенность ацикловир-резистентных штаммов герпеса порождает необходимость создания новых подходов и новых средств борьбы с герпетической инфекцией, основанных на поиске новых мишеней подавления репродукции вируса герпеса. В скрининговых исследованиях было показано, что такими свойствами могут обладать N-ацильные производные 2-амино-4,6-ди-трет-бутилфенола, среди которых перспективным в качестве основы для разработки противогерпетических средств является N-(3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетамид (Е.И.Бореко, О.И.Шадыро и соавт.)

Цель настоящей работы – определение острой токсичности и переносимости N-(3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетамида (соединение N-1) в экспериментах на мышах обоего пола в соответствии с требованиями, предъявляемыми к доклиническому испытанию новых лекарственных средств.

Опыты проведены на 40 белых беспородных самцах и самках мышей массой 19-23 г в возрасте 2-3 месяцев. Животные содержались на подстилке из опилок лиственных пород деревьев в соответствии с правилами группового содержания. Доступ к воде и корму был свободным, световой режим естественным. Пищевой рацион включал зерно (овес, пшеница в избытке), овощи, стандартные брикеты, содержащие минеральные пищевые ингредиенты и витамины. Перед экспериментом животные выдерживали в течение 2 недель в карантинных условиях при температуре 21-24 °С, влажности 50-70% и естественном световом дне.

Для опыта отбирали здоровых особей с чистым и гладким шерстным покровом и нормальной поведенческой активностью. Из общей партии отобранных животных формировали равноценные группы по 10 мышей на дозу (5 животных/пол), которые рассаживали в отдельные клетки. Накануне эксперимента животных адаптировали к условиям лаборатории при стандартных климатических параметрах (температура 22-240 С, влажность 50-70 %) и неограниченном доступе к корму и воде.

Соединение N-1 вводили однократно интрагастрально на 1% крахмальном геле в дозах 1000, 3000, 6000 мг/кг, которые примерно эквивалентны дозам, составляющим 83, 250 и 500 мг/кг массы для человека при изодозном расчете на единицу поверхности тела. Контрольные мыши в

качестве плацебо получали растворитель в объеме 10 мл/кг. Наблюдение за животными проводили непрерывно на протяжении первых 6 часов после введения вещества. В последующий период состояние животных отмечали дважды в сутки в течение 14 дней. Оценивали 14-суточную летальность, общее действие (поведение, общее состояние, возбудимость, спонтанная двигательная активность животных), мышечный тонус, нарушения позы и координации движений, реакцию на звуковые и болевые стимулы, роговичный рефлекс, состояние вегетативных функций (наличие пилоэрекции, птоза, экзофтальмии, нарушений дефекации и диуреза), определяли динамику массы тела при ежедневном взвешивании, проводили тесты на нейротоксичность, гематологический анализ крови на 15-сутки (содержание эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов), макроскопическое исследование внутренних органов при вскрытии животных, подвергнутых эвтаназии.

Установлено, что соединение N-1 при однократном введении внутрь в дозах до 3000 мг/кг, превышающих до 250 раз эквивалентные дозы для человека, не вызывает обнаружимых токсических эффектов у мышей. При дозе 6000 мг/кг у мышей развивались явления гиподинамии и гипокинезии, исчезающие в течение 3-7 часов после введения. Гибели животных, нарушений весового прироста, изменений гематологических показателей, вегетативного статуса и признаков нейротоксичности не обнаруживалось в течение последующих 14 дней наблюдения. Учитывая полученные данные, максимально переносимая доза (МПД) соединения N-1 при введении внутрь для мышей может быть принята равной 6000 мг/кг, что позволяет отнести соединение N-1 к практически нетоксичным веществам (4-класс опасности).

ОБЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ И ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ N-(3,5-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛ-2-ГИДРОКСИФЕНИЛ)АЦЕТАМИДА ДЛЯ КРЫС

Фроленков К.А.¹, Дубовик Б.В.²

¹РУП «Белмедпрепараты», Минск, Беларусь

²Беларусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

В скрининговых исследованиях было показано, что N-ацильные производные 2-амино-4,6-ди-трет-бутилфенола обладают выраженными антигерпетическими свойствами (Е.И. Бореко, О.И. Шадыро и соавт.). Наиболее перспективным для дальнейшего изучения среди соединений этого класса является N-(3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетамид, который эффективен в опытах на клеточных культурах *in vitro* и на мо-